

## **ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

**Л.А.Бокерия, А.Ш.Ревитшвили, И.П.Полякова, И.И.Гукасова**

### **ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ У ДЕТЕЙ**

**НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, Москва**

*На основании анализа таких биохимических маркеров, как тропонин Т, тропонин I, КФК общая, КФК-МБ, миоглобин была проведена оценки значимости последствий механических и тепловых воздействий на миокард в ходе электрофизиологических исследований и радиочастотной абляции у 37 детей в возрасте от 3-х до 18 лет.*

**Ключевые слова:** радиочастотная абляция, электрофизиологическое исследование, электрофизиологические и биохимические маркеры повреждения миокарда.

*On the basis of analysis of the biochemical parameters such as troponin T, troponin I, CK MB, and myoglobin, of the significance of consequences of mechanical and heat impacts on myocardium was assessed in the course of radiofrequency ablation in 37 pediatric patients (the age: 3-18 years).*

**Key words:** radiofrequency ablation, electrophysiological study, electrophysiological and biochemical markers of myocardial injury.

Одним из механизмов нормального функционирования организма является сбалансированность ферментативных процессов, протекающих внутри него. Присутствие фермента от момента его синтеза внутри клетки, органа, транспорт в составе переносящего комплекса к месту «приложения», до его инактивации и выведения может быть нарушено в любой точке. В основе многих заболеваний лежат как раз такие нарушения в работе ферментативных цепочек. В результате дефектов, возникающих в цитоплазматических мембранах миокардиоцитов белки, в том числе и ферменты, локализуемые в цитоплазме, поступают в кровь со скоростью, зависящей от размера молекул и зоны повреждения.

Для диагностики некроза сердечной мышцы наибольшее значение имеет исследование активности ферментов (КФК общая, КФК-МБ, миоглобин) и уровня специфических белков (тропонин Т, тропонин I). Креатинфосфокиназа обратимо катализирует фосфорилирование креатина при помощи АТФ (в норме менее 190 ед/л), изофермент КФК-МБ - сердечная фракция, однако не являющаяся кардиоспецифичной, т.к. скелетные мышцы содержат до 3% этой фракции (в норме менее 10 нг/мл либо до 6% от общей КФК). Миоглобин - гемосодержащий белок, транспортирующий кислород в скелетных мышцах и миокарде (в норме менее 80 нг/мл). Тропонины (Т, I, С), являющиеся компонентами контрактильного аппарата мышечных клеток и входящие в состав тропонин-тропомиозинового комплекса, связанного с актином, оказались наиболее специфичными для миокарда.

Все три белка участвуют в акте сокращения-расслабления. Тропонин-С связывает ионы кальция, тропонин-Т - тропониновый комплекс с тропомиозином, тропонин-I обладает ингибирующей активностью к АТФ-азе актиномиозина, тропонин-Т и тропонин-I существуют в виде трех основных изоформ, две из которых локализуются в скелетных мышцах, одна - в миоцитах, причем кардиальная форма существенно отличается от мышечных изоформ, что делает их специфичными для сер-

дечной мышцы. Тропонин-Т и тропонин-I имеют в своей структуре специфические участки, специфическую аминокислотную последовательность, что представляет идеальную возможность для их тестирования с помощью миокардальных антител.

Метод электрофизиологического исследования (ЭФИ) и радиочастотной абляции (РЧА) применяется с 1987 г. у взрослых, а с 1990 г. G. Уап и соавт. стали использовать его у детей. В НЦ ССХ им. Бакулева катетерная абляция используется для устранения жизнеугрожающих аритмий, в том числе с 1993 г. у пациентов детского возраста. Однако процедура ЭФИ и РЧА у детей имеет свои особенности. После аппликации радиочастотного тока формируется ограниченная зона коагуляционного некроза, которая имеет четкую демаркационную границу с нормальным миокардом, и вероятно, не является источником новых аритмий.

Мы располагаем только 9-летним опытом РЧА у детей и не имеем отдаленных данных о роли вновь формирующейся фиброзной ткани как в генезе новых аритмий, так и в поражении клапанных структур сердца и венечных сосудов. Единственная работа J. Saul и соавт. показала, что у ягнят после РЧА формируется локальная зона фиброза, которая в отличие от взрослых животных может иметь неровные края и увеличиваться в процентном отношении к нормальному миокарду в отдаленные сроки.

После РЧА наблюдается повышение активности сердечных ферментов, причем наиболее специфичными являются тропонины, так специфичность тропонина-I составила 92% по сравнению с изоферментом КФК-МБ, специфичность которого составила 63% (M. Antonio и соавт., 1998).

Наши исследования по определению уровня активности ферментов помогли установить оптимальное количество радиочастотных воздействий, время флюороскопии, температуру на дистальном полюсе электрода и зону манипуляции катетером. Это дает возможность пре-

дотвратить интра- и послеоперационные осложнения и развитие новых форм аритмий в отдаленном периоде.

## МАТЕРИАЛИ МЕТОДЫ

В наше исследование вошли 37 пациентов в возрасте от 3-х до 18 лет с тахиаритмиями, рефрактерными к антиаритмической терапии. Для оценки повреждения миокарда учитывался клинический статус, электрокардиографические (ЭКГ) признаки по данным традиционного ЭКГ-исследования и многоканального поверхностного картирования, эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование и холтеровское мониторирование. Все пациенты подверглись ЭФИ, после чего большинству из них проводилась РЧА аритмогенного субстрата.

При проведении инвазивного ЭФИ у детей с массой тела до 10 кг необходимо введение минимального, но достаточного для топического диагноза числа электродов. Детям весом более 15 кг в обязательном порядке проводился многополюсный электрод в область венечного синуса для регистрации электрограммы и стимуляции левого предсердия. Для уменьшения времени флюороскопии использовалась боковая проекция (90°) и рентгеноанатомические критерии для определения положения венечного синуса. Мы использовали аблационные катетеры фирмы «Medtronic» (США) и «Biotronic» (Германия) размером 6-7 F при массе тела 10-25 кг и 8 F у детей весом более 25 кг. Мы использовали от 2-х до 4-х многополюсных электродов, которые проводились через бедренную вену или артерию. В 2-х случаях имел место трансептальный доступ при аблации в левых отделах сердца с обязательным использованием чреспищеводного Эхо-КГ исследования для контроля места пункции межпредсердной перегородки.

Всех детей, которым была показана РЧА, мы разделили на две группы. Основная группа состояла из 37 человек, из них синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) наблюдался у 24 пациентов, атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия (АВУРТ) - у 6-х, у 4-х эктопическая предсердная тахикардия (ЭПТ) и в 3-х случаях - желудочковая тахикардия (ЖТ). Контрольная группа представлена 16 пациентами, которым проводилось только ЭФИ без процедуры РЧА. Из них у 11-ти была выявлена наджелудочковая тахикардия, у 2-х желудочковая тахикардия.

Для детальной интерпретации полученных результатов все дети с синдромом WPW были разделены на группы по локализации дополнительных предсердно-желудочковых соединений: септальная локализация наблюдалась в 3-х случаях, левая задняя в 5-ти, левая нижняя в 2-х, левая нижняя парасептальная в 6-ти случаях, правая нижняя парасептальная локализация у 4-х пациентов и у 4-х детей выявлена правая передняя верхняя локализация дополнительных предсердно-желудочковых соединений (классификация CNSG-WGAESC, F.Cosio, 1999).

Учитывались следующие параметры РЧА: среднее количество воздействий составило 7-10 аппликаций радиочастотного тока, среднее время воздействий 5-8 мин., РЧА проводилась при температуре 48-54° со средней энергией воздействия 30 Вт, зона манипуляции катетером от 3 до 5 мм.

Всем пациентам проводился забор венозной крови (5 мл) до РЧА после установления электродов, после РЧА,

через 6 ч, 10-12 ч, 24 ч и 48 ч после окончания РЧА. Уровень активности ферментов КФК и КФК-МБ определялся с помощью реактивов фирмы Boeinger Mannheim (Австрия) на биохимическом анализаторе ELAN-Analyzer фирмы Eppendorf (Германия). Изменение активности тропонина Т устанавливалось на анализаторе ES-300 фирмы Boeinger Mannheim (Австрия), а тропонина I - на анализаторе IMMULITE фирмы DPS (США) с помощью иммунохемилюминисцентной технологии.

Для статистического анализа использовали программу Statistica 5.0 для Windows 95.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

### 1. Динамика сердечных ферментов после процедуры РЧА у детей с тахиаритмиями.

В зависимости от исходного уровня, который не превышал нормальных значений, мы наблюдали максимальное повышение тропонина Т на 6-й час после РЧА в среднем в 27 раз, тропонина I на 6-й ч в 18,5 раз, что превысило их нормальные значения в 5 раз, КФК и КФК-МБ максимально увеличивались на 10-й ч в 3,4 и 2 раза соответственно, активность миоглобина возрастала после РЧА в 1,3 раза (рис. 1).

### 2. Динамика сердечных ферментов после процедуры РЧА у детей с тахиаритмиями при максимальном количестве воздействий.

При максимальном количестве воздействий (25) наблюдалось повышение активности ферментов на 6-й час: тропонин-Т в 47 раз, что превысило его нормальные значения в 24 раза, тропонина-I в 34 раза, что превысило норму в 7,5 раз. Мы наблюдали повышение активности КФК в 4,5 раза, КФК-МБ в 2,5 раза и увеличение миоглобина в 1,5 раза (рис. 2).

### 3. Динамика сердечных ферментов при минимальном количестве воздействий.

При минимальном количестве воздействий (4) наблюдалось повышение активности тропонина-Т на 6-й час в 10,7 раз, КФК, КФК-МБ на 10-й ч в 1,5 раза, уровень миоглобина не изменялся (рис. 3).

### 4. Динамика сердечных ферментов после проведения инвазивного ЭФИ у детей с тахиаритмиями.

При проведении инвазивного ЭФИ без процедуры РЧА мы наблюдали увеличение активности ферментов от исходного уровня без превышения нормальных значений: уровень активности КФК и КФК-МБ максималь-

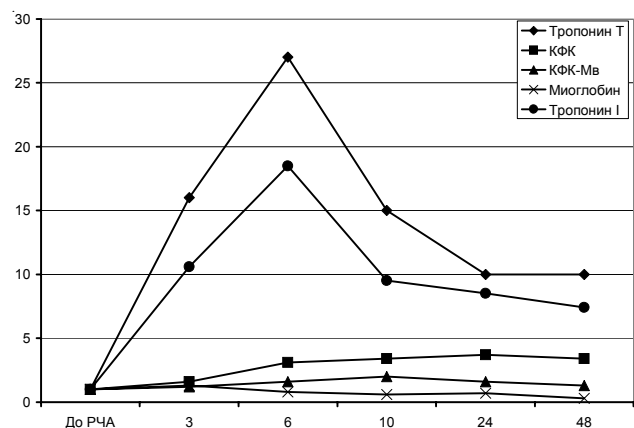
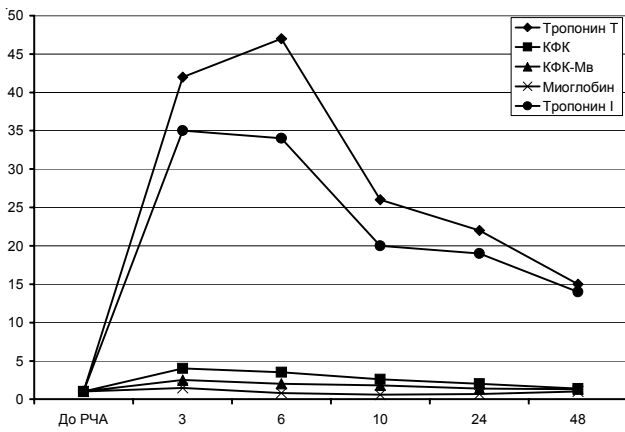
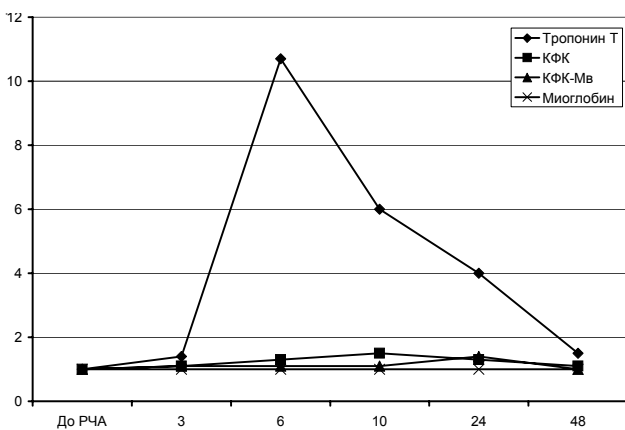


Рис. 1. Динамика сердечных ферментов после процедуры РЧА у детей с тахиаритмиями.



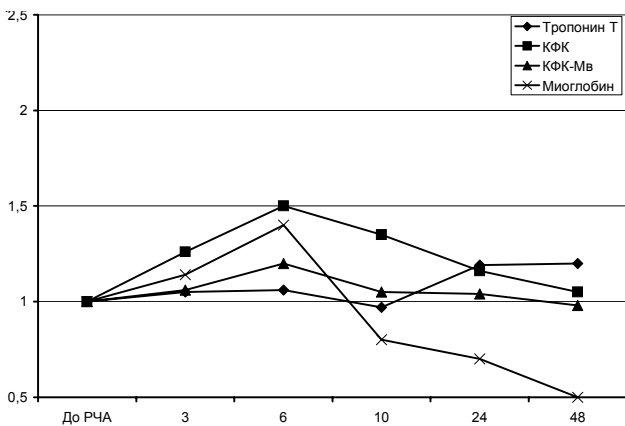
**Рис. 2.** Динамика сердечных ферментов после процедуры РЧА у детей с наджелудочковыми тахикардиями при максимальном количестве воздействий.



**Рис. 3.** Динамика сердечных ферментов после процедуры РЧА у детей с тахикардиями при минимальном количестве воздействий.

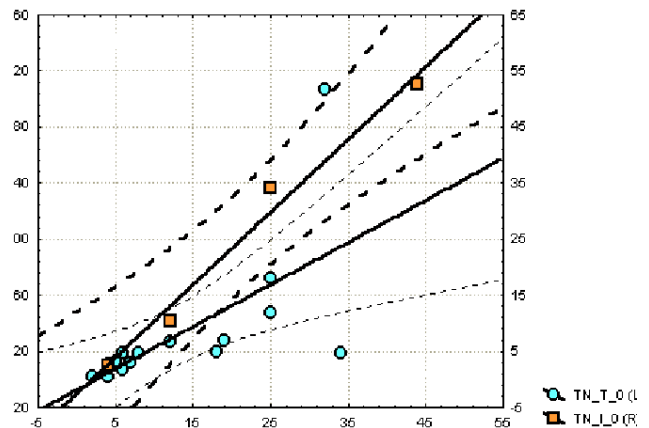
но увеличился к 6-му часу после ЭФИ в 1,5 и 1,2 раза соответственно, что может быть связано с пункцией артерий и вен, манипуляцией катетером. Активность тропонина-Т изменилась на 24 ч в 1,5 раза, миоглобина – в 1,3 раза после проведения ЭФИ (рис. 4).

Таким образом, даже проведение инвазивного ЭФИ без процедуры РЧА вызывает повреждение миокарда, хотя и минимальное. Это может быть связано с пункцией артерий и вен, манипуляцией катетером. Количественные методы исследования активности ферментов наиболее полно отражают степень повреждения миокарда, чем качественные.



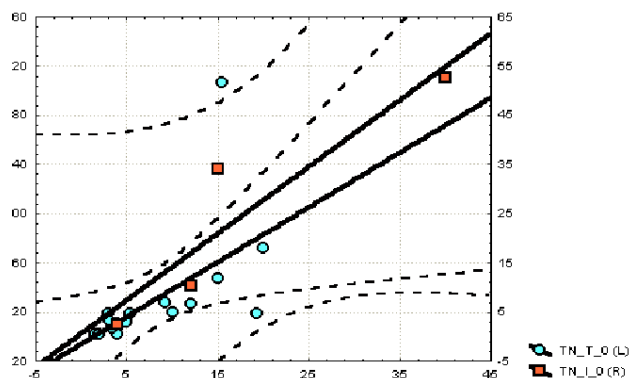
**Рис. 4.** Динамика сердечных ферментов после процедуры ЭФИ.

В результате наших исследований выявлена статистически достоверная корреляция между количеством проведенных радиочастотных воздействий и уровнем активности тропонина (рис. 5). Стократное повышение уровня активности ферментов говорит об инфарктной зоне у взрослых, а у детей, кроме того, необходимо учитывать малые размеры сердца и сосудов. Ни у одного ребенка в нашем исследовании активность ферментов не достигла данной границы, однако в нескольких случаях мы видели значительные изменения активности биохимических маркеров повреждения миокарда. В связи с этим количество радиочастотных аппликаций у детей не должно, по возможности, превышать 4-5 воздействий.



**Рис. 5.** Зависимость активности тропонина от количества радиочастотных воздействий.

На основании проведенных исследований выявлена статистически достоверная корреляция между временем РЧА и повышением активности сердечных ферментов (рис. 6). Время радиочастотного воздействия у пациентов детского возраста не должно превышать, по возможности, 5 минут.



**Рис. 6.** Зависимость активности тропонина от времени радиочастотных воздействий.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как известно, любая интервенционная процедура сопровождается определенным количеством осложнений, связанных с пункцией артерий и вен, возможным повреждением структур клапанов сердца, перфорацией и тампонадой сердца, воздушной эмболией и т.д.

В нашей серии РЧА мы не наблюдали осложнений, однако ранний детский возраст и вес менее 15 кг является фактором риска при проведении данной процедуры. В связи с этим нами проводились исследования биохимических маркеров повреждения миокарда

после РЧА, для того, чтобы уменьшить риск послеоперационных осложнений.

Для уменьшения числа неэффективных аблаций, необходима точная дооперационная диагностика аритмогенных зон. Кроме того, наш опыт показывает, что большинство аритмий устраняется в первые 5-7 с от начала РЧА и, вероятно, нет необходимости продолжать воздействие в таком случае более 10 с.

В своей клинической практике мы используем методику «термокартирования», когда в предполагаемой аритмогенной зоне наносится радиочастотное воздействие с температурой 40-48°, что приводит к временному устранению аритмии и в дальнейшем позволяет эффективно воздействовать при температуре 50-58°. В последние годы мы используем у детей только катетеры, имеющие температурный датчик с возможностью контроля в режиме on-line динамики мощности, температуры и сопротивления, что позволяет избегать тромбообразования на конце электрода и необходимости его неоднократного удаления и повторного введения через аортальный клапан. Вышеописанные приемы позволяют уменьшить число эффективных РЧА воздействий до 2-3 при аблации дополнительных предсердно-желудочковых соединений.

Для уменьшения времени рентгеновского воздействия мы используем боковую проекцию (90°) и нефлю-

ороскопическую систему картирования «CARTO» фирмы «Biosense» для контроля положения абляционного катетера в камерах сердца и трехмерной модели распространения возбуждения с точной (до 1 см) локализацией дистального полюса электрода.

Данные методы позволяют свести к минимуму локальный некроз, создаваемый при РЧА и уменьшить время флюороскопии, о чем можно судить, опираясь на результаты, полученные нами при изучении активности биохимических маркеров повреждения миокарда после РЧА.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее специфичными биохимическими маркерами повреждения миокарда при РЧА оказались тропонин-Т и тропонин-И.
2. Параметры РЧА (количество радиочастотных воздействий, время радиочастотного воздействия, температура на дистальном полюсе электрода, энергия воздействия и зона манипуляции катетером) статистически достоверно отражают степень повреждения миокарда.
3. Число и время РЧА у детей должно быть минимально необходимым и не превышать 4-5 воздействий при времени радиочастотного воздействия до 5 мин., средней температуре 52° и зоне манипуляции катетером не более 5 мм.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Ревивили А.Ш. Катетерная аблация аритмий у пациентов детского возраста. М. - 1999, с. 5-20.
2. Katritsis D.G., Hossein N.M., Anastasakin A. et al. Myocardial injury induced by radiofrequency and low energy ablation: a quantitative study of CK isoforms, CK-MB and troponin T concentrations. PACE. 1998; 21, p. 1410-1416.
3. Madrid A.H., del Rey J.M., Rubi J. et al. Biochemical markers and cardiac troponin I release after radiofrequency catheter ablation: approach to size of necrosis. Am Heart J. 1998; 136: p. 948-955.
4. Bockeria L.A., Revishvili A.Sh., Polyakova I.P. The ventricular myocardium repolarization process and its peculiarities in Wolff-Parkinson-White syndrome. Progress biomedical res. 1999; 4, p. 519-529.
5. Shvilkin A., Danilo J.P., et al. The evolution and resolution of long-term cardiac memory. Circulation 1998; 97, p. 1810-1817.
6. Shyu K.G., Lin J.N., Chen J.J. et al. Use troponin T, creatine kinase and its isoform to monitor myocardial injury during radiofrequency ablation for supraventricular tachycardia. Cardiology. 1996; 87: p. 392-395.
7. Zipes K.G., Catheter ablation of arrhythmias. Armonk, NY, Futures Publishing Company. 1994, p. 211-231.
8. Wittkampf F, Hauer R, Robles de Medina E. Control of radiofrequency lesion size by power regulation. Circulation. 1989, p. 962-968.

## ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ РЧА НАДЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ У ДЕТЕЙ

*Л.А.Бокерия, А.Ш.Ревивили, И.П.Полякова, И.И.Гуасова*

Радиочастотная аблация (РЧА) аритмогенных зон и дополнительных путей проведения стала сегодня одним из самых эффективных методов лечения симптоматических тахикардий как у взрослых, так и у пациентов детского возраста. В детском возрасте встречаются все известные аритмии, однако распределение их по нозологическим формам в разные возрастные периоды существенно варьирует (Nadas and Fyler, 1972, Gillete, 1989, О.И.Куприянова, 1995). Радикальное излечение детей, страдающих аритмиями, является исключительно важной задачей, так как позволяет незамедлительно прекратить течение заболевания и вернуть ребенку здоровье (Л.А.Бокерия, А.Ш.Ревивили, 1999).

Проанализированы результаты электрофизиологических и биохимических исследований для оценки значимости последствий механических и тепловых воздействий на миокард, проведенные у 37 детей в возрасте от 3-х до 18 лет (средний возраст  $12,3 \pm 4,2$  лет). Для полной характеристики учитывался клинический статус и электрокардиографические признаки по данным традиционного ЭКГ и многоканального поверхностного ЭКГ картирования. Повреждение миокарда оценивалось с помощью таких биохимических маркеров, как тропонин Т, тропонин И, КФК общая, КФК-МБ, миоглобин. Наиболее чувствительными и специфическими маркерами повреждения миокарда оказались тропонин-И ( $r=0,92$   $p<0,05$ ) и тропонин-Т ( $r=0,71$   $p<0,05$ ). Степень повреждения миокарда зависит от характера аритмии, локализации аритмогенной зоны и массы миокарда. Получена статистически достоверная корреляция между повышением активности тропонина, числом радиочастотных воздействий и временем радиочастотных воздействий.

Таким образом, параметры радиочастотной абляции (количество и продолжительность радиочастотных воздействий, температура на дистальном полюсе электрода, энергия воздействия и зона манипуляции катетером) статистически достоверно определяют степень повреждения миокарда. Оценка всей совокупности электрофизиологических и биохимических показателей позволила определить параметры РЧА, включая количество и температуру воздействий, время радиочастотных воздействий и зону манипуляции катетером, «безопасные» для пациентов детского возраста.

#### ELECTROPHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL MARKERS OF MYOCARDIAL DAMAGE DURING RADIOFREQUENCY ABLATION OF SUPRAVENTRICULAR TACHYARRHYTHMIAS IN PEDIATRIC PATIENTS

*L.A.Bokeriya, A.Sh.Revishvili, I.P.Polyakova, I.I.Gusakova*

The radiofrequency ablation of arrhythmogenic zones and accessory conduction pathways becomes at present one of most effective methods of treatment of symptomatic tachyarrhythmias both in adult and pediatric patients. All known arrhythmias have been revealed in pediatric patients, however, the ratio of their nosologic types is significantly changed with the patient age (Nadas, Fyler, 1972; Gillette, 1989; Kupriyanova, 1995). Radical treatment of the pediatric patients with arrhythmias is an extremely important task permitting to cease immediately the disease course and to recover the pediatric patient (Bokeriya, Revishvili, 1999).

To assess the significance of the consequences of mechanical and heat impacts on myocardium, the data of electrophysiological and biochemical investigation of 37 pediatric patients in the age from 3 to 18 years (mean age  $12.3 \pm 4.2$  years) were analyzed. For a more exhaustive characterization of patients, the clinical state, standard ECG data, and the data on the surface ECG mapping were taken into account. The myocardial damage was assessed with the aid of the biochemical parameters such as: troponin T, troponin I, total creatin kinase (CK), CK MB, and myoglobin. Troponin I ( $r=0.92$ ,  $p<0.05$ ) and troponin T ( $r=0.71$ ,  $p<0.05$ ) turned out the most sensitive and specific markers of myocardial damage. The degree of myocardial damage depends on the type of arrhythmia, location of the arrhythmogenic zone, and myocardial mass. The statistically significant correlation was found between the increased activity of troponin and the number and duration of radiofrequency impacts.

Thus, the parameters of radiofrequency ablation (the number and duration of radiofrequency impacts, temperature at the distant pole electrode, energy of the impact, and zone of manipulation with the catheter) determine statistically significantly the degree of myocardial injury. The assessment of electrophysiological and biochemical parameters in common allowed one to determine parameters of radiofrequency ablation including the number and temperature of impacts as well as the duration and "zone" of the manipulation with catheter which are "safe" for pediatric patients.